

Lupusnefritt og langtidsprognose ved systemisk lupus erythematosus

Sigrid Reppe Moe



Prosjektoppgave ved medisinsk fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

7/12-2015

Lupusnefritt og langtidsprognose ved systemisk lupus erythematosus

Sigrid Reppe Moe

Veileder: Øyvind Molberg, professor og overlege ved
Reumatologisk avd, Rikshospitalet

© Sigrid Reppe Moe

2015

Lupusnefritt og langtidsprognose ved systemisk lupus erythematosus

Sigrid Reppe Moe

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

Abstract:

Background and aims: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune disease, which is heterogenic in manifestation and with a variable clinical course. With the last thirty years advances in new medical treatment in the field, the overall survival in SLE has improved tremendously. However, SLE can still be a devastating disease resulting in early death. Lupus nephritis (LN) remains one of the most common and severe manifestations of SLE. In this review the aim is to illustrate how lupus nephritis influences the overall prognosis in systemic lupus erythematosus and to identify potential risk factors for death.

Methods: This is a review. Articles were found by targeted searches for relevant publications in PubMed until summer 2015. Mainly focus was on articles published after 2000. The following search terms were “systemic lupus erythematosus” and “lupus nephritis” in combinations with the terms “mortality”, “morbidity”, “risk factors”, “SMR”, “ESRD” and “long-time prognosis”. Relevant articles from the bibliography of included articles and systematic reviews were also included.

Results: LN is associated with a worse outcome of SLE, including development of end stage renal disease (ESRD) and an increased risk of death. Risk factors for death are found to be renal damage and ESRD. Other investigated aspect, such as the effect of ethnicity and histological class of LN, shows inconsistent results. Renal preservation through early intervention and treatment are essential for favorable patient outcomes.

Conclusion: LN is a risk factor for increased morbidity and mortality in SLE. However, more population-based research is needed to understand to which degree LN impacts the long-time prognosis of SLE.

Innholdsfortegnelse

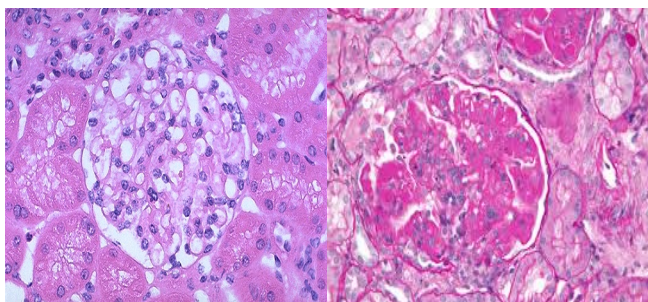
Introduksjon.....	6
Metode.....	8
Resultater.....	9
Epidemiologi	9
Forløp av lupusnefritt og nyreoverlevelse.....	11
Pasientoverlevelse og dødlighet.....	15
Diskusjon	18
Konklusjon	22
Litteraturliste	23

Introduksjon

Systemisk lupus erythematosus (SLE) er en kronisk autoimmun bindevevssykdom. Det er en multi-organsykdom som er heterogen i presentasjon og alvorlighetsgrad. Det klinisk forløpet er svært variabel fra mild sykdom til multiorgansvikt og tidlig død. Sykdommens patogenese er multi-faktorial og involverer interaksjon av genetiske, hormonelle, miljømessige og immunologiske faktorer som trigger antistoffdannelse og systemisk inflammasjon. (4) Flere auto antistoffer er knyttet til sykdommen. Til tross for stor forskning innenfor feltet er sykdommens etiologi fremdeles ikke fullstendig kartlagt.

Nyrebetennelse er en vanlig og alvorlig manifestasjon ved SLE. Nyrebetennelsen er som regel av type immunkompleks mediert glomerulonefritt, men er ofte akkompagnert av tubulo-interstitielle eller vaskulære lesjoner. Klinisk presentasjon varierer og korrelerer ikke alltid med type eller alvorlighetsgrad av histologifunn i nyre. Nyrebiopsi er derfor gullstandarden for diagnostisering av lupus nefritt (LN). LN blir klassifisert etter histologiske kriterier basert på type glomerulonefritt og omfanget av inflammasjon, og er med på å bestemme passende type behandling.

Figur 1; Lysmikroskopisk bilde av nyrebiopsier tatt fra en normal nyre (til venstre) og fra en SLE pasient med lupus nefritt (LN). Sentralt i bildet til venstre ses en normal glomerulus, mens bildet til høyre fokuserer på en patologisk glomerulus hos en SLE pasient med diffus proliferativ glomerulonefritt (type IV LN).



Målsetningen med denne oversiktsartikkelen er å demonstrere hvordan LN påvirker langtidsprognosen ved SLE. Ved hjelp av dagens litteratur, vil artikkelen også gjennomgå epidemiologi og sykdomsforløpet hos LN pasienter for å belyse eventuelle prognostiske faktorer. Ulike medikamentregimers effekt på nyreoverlevelse og død vil ikke diskuteres her. LN pasienter ser dessuten ut til å ha lavere livskvalitet enn

SLE pasienter generelt, men man velger i denne artikkelen å ikke fokusere på dette.

(1)

|

Metode

Denne oversiktsartikkelen er basert på søk på relevante publikasjoner funnet etter målrettede søk fram til sommer 2015. Det ble først og fremst fokusert på artikler publisert etter 2000. Artikler ble funnet gjennom gjentatte søk i Pubmed for relevante publikasjoner, hvor man brukte søkeordene: SLE AND mortality, Lupus nephritis AND mortality, lupus nephritis AND morbidity, lupus nephritis AND SMR, lupus nephritis AND long time prognosis, lupus nephritis AND risk factors. Da disse søkeordene genererte et stort antall resultater, ble artiklenes tittel vurdert for relevans. Videre fant man andre relevante artikler ved gjennomgang av bibliografi av allerede inkluderte artikler og systematiske oversikter som Uptodate. Artikkelen referer til enkeltstudier, oversiktsartikler og metaanalyser.

|

Epidemiologi:

Systemisk lupus erythematosus: SLE er en sjelden sykdom, men er den vanligste av de revmatiske bindevevssykdommene. Forekomsten av sykdommen ser ut til å variere mellom ulike befolkninger. Flere studier har vist at SLE forekommer 2 – 4 ganger så høy hyppig hos asiater, afro amerikanere og pasienter av hispanisk herkomst sammenlignet med kaukasiere. (3) Det kan se ut som insidensen (antall nye tilfeller av sykdom per år), og prevalensen (forekomst av sykdom i en befolkning i en gitt periode) øker internasjonalt, men dette skyldes trolig bedre diagnostikk av mildere tilfeller, tydeligere diagnosekriterier og bedret overlevelse. I Norge har vi tall fra en studie gjennomført i Oslo som viste en punktprevalens på 52,8 per 100 000 i 2008. (2) Kjønn er en den sterkeste risikofaktoren for SLE, og man regner en kvinne – mann-ratio på 9:1. Det er typisk fertile kvinner som rammes. Overvekten av kvinner er mindre uttalt i juvenile og eldre populasjoner, med respektive ratio på 2 – 6:1 og 3 – 8:1. (4) Denne forskjellen tror man reflekterer effekten av kvinnelige kjønnshormoner på immunsystemet, men dette er ikke ennå klarlagt.

Lupusnefritt: Den største europeiske databasen av SLE pasienter, ”Euro-Lupus”, anslår at rundt 28 % av SLE pasientene utvikler LN, men prevalens og insidens varierer i ulike studier. (5) Det er dog vanskelig å forutsi hvilke pasienter som utvikler LN. Man vet at pasientene med lupusnefritt er gjerne yngre, og barn har høyere risiko for å utvikle alvorlig nyreaffeksjon enn eldre pasienter. (7) Ikke europeiske pasienter har dessuten økt forekomst av LN. (4) Afro amerikansk og asiatisk etnisitet er dessuten assosiert med mer aggressiv nefritt og dårligere behandlingseffekt, spesielt for Cyclofosfamid. (61) Det er blitt postulert at afro amerikanere og hispaniske pasienter har dårligere overlevelse, men dette kan også være knyttet til den økte forekomsten av nyreaffeksjon i gruppen. (10) Videre har flere studier indikert økt hyppighet av nyreaffeksjon hos menn, samt dårligere prognose hos menn i forhold til kvinner. (8, 9). Dette er imidlertid svært usikkert, og funnet ble ikke gjenfunnet i den store databasestudien ”Euro-lupus” (5).

Histologi: Morfologisk deles LN inn i forskjellige klasser etter gitte histologiske kriterier. Tabell 1 (neste side) viser klassifiseringen av LN. Klassifikasjonen er basert på hvor i glomeruli immunkompleksnedslag sitter, grad av proliferasjon og omfanget av skade. Helt enkelt kan man si at man ved klasse I – II ses immunkompleksnedslag i

mesangiet, klasse III – IV subendotelialt, mens ved klasse V sitter nedslaget subepitelialt. Klasse I og II, samt III og IV skilles deretter etter grad av inflammasjon og utbredelse. For eksempel skilles klasse III skilles fra klasse IV etter hvor en stor andel av alle glomeruli som er affisert. Klasse IV deles deretter i diffus segmental (IV-S) og global (IV-G) etter i hvor stor grad den enkelte glomeruli er rammet. (63) Klasse III og IV kalles gjerne proliferative former for LN. Klasse VI er sluttstadiet hvor det er ikke lengre er tegn til aktiv nyrebetennelse, og biopsi domineres av arrdannelse. Klasse I og II regnes som milde former for LN, mens klasse III - V antas å være alvorligere og krever mer aggressiv behandling. (64) LN kan også utvikle seg og skifte til en annen klasse, f eks fra klasse II til IV, eventuelt i motsatt retning enten spontant eller som respons på behandling. (63) Man kan også ofte se et histologisk blandingsbilde av klasse III/IV og klasse V.

Tabell 1. Histologisk klassifisering av LN

Klasse	Manifestasjon
Klasse I	Minimal mesangial LN
Klasse II	Mesangial proliferativ LN
Klasse III	Fokal LN (rammer < 50 % av alle glomeruli)
Klasse IV	Diffus segmental eller global LN (> 50% av alle glomeruli)
Klasse V	Membranøs LN
Klasse VI	Avansert sklerotisk LN

Forløp av lupus nefritt og nyreoverlevelse:

Debut av lupusnefritt: LN debuterer som oftest innen de fem første årene av sykdommen, gjerne allerede i løpet av det første året etter sykdomsdebut. Omtrent 16 % av pasientene har en manifest LN ved diagnosetidspunkt. (60) Like fullt, nyreaffeksjon kan oppstå på alle tidspunkt i sykdomsforløpet. (6) Kliniske funn ved debut av LN er ofte proteinuri og/eller mikroskopisk hematuri, man kan også se hypertensjon og redusert nyrefunksjon (4) Noen pasienter kan dessuten ha signifikante histopatologiske forandringer uten kliniske tegn til nyreaffeksjon, en såkalt stille LN. (59)

En aktiv LN vil over tid ofte føre til utvikling av varige skader på nyrenes struktur og funksjon. Det er derfor viktig å komme raskt i gang med behandling for å unngå at pasienten utvikler varig nyreskade. Behandlingen som gis for å slå ned aktiviteten i en LN kalles ofte for induksjonsbehandling, mens den behandlingen som gis for å hindre at sykdommen blusser opp igjen kalles vedlikeholdsbehandling. Målet med behandlingen er å raskt bremse den aktive sykdommen og oppnå det man ofte kaller for remisjon.

Remisjon: Man snakker gjerne om partiell og komplett klinisk remisjon etter induksjonsbehandling ved LN, og forskjellige definisjoner brukes i ulike studier. I en britisk studie ble det nylig rapportert om 38 % fem års komplett klinisk remisjon hos LN pasienter, men kun 16 % av pasientene var i klinisk remisjon over femten år etter diagnose. (11) Det er dog kun ved ny nyrebiopsi at man kan verifisere en sann remisjon. Dette utføres sjelden i praksis, men de siste årene er det blitt gjennomført et fåtall studier hvor det gjort kontrollbiopsi for å vurdere faktisk forekomst av remisjon. Her har man funnet lite korrelasjon mellom histologisk og klinisk respons seks måneder etter oppstart induksjonsbehandling. 1/3 av pasientene som oppnådde full klinisk remisjon hadde fortsatt høy histologisk aktivitet i kontrollbiopsi, men 62 % av pasientene som viste komplett histologisk remisjon, viste fremdeles kliniske tegn til LN aktivitet. (12) Dette kunne tilsi at en rutinebiopsi etter induksjonsbehandling kunne vært nyttig for å utforme videre vei i behandlingsforløpet, så ledes som å være et viktig prognostisk verktøy. Det er dog sprikende funn på den faktiske prognostiske verdien av en postinduksjonsbiopsi, og ytterligere prospektive data trengs (13, 14)

Residiv: Tilbakefall av nyrebetennelse er blant de største utfordringene ved LN. Selv pasienter som har oppnådd full klinisk remisjon kan få residiv, såkalte ”flares”. Disse kan oppstå opptil femten år etter oppnådd remisjon (9). Risikofaktorer for residiv synes å være persisterende lave komplement verdier etter remisjon, forsinket initiering av behandling, afrikansk etnisitet, manglende oppnåelse av og lengre tid til full klinisk remisjon. (15) Det er anslått at rundt 40 % av pasienter med proliferativ LN vil få residiv, og induksjon av re-remisjon ser ut til å være vanskeligere hos disse pasientene.(16)

Utvikling av terminal nyresvikt: Med hensyn til progresjon til terminal nyresvikt (ESRD) har insidensen vært økende fra 1970 – tallet fram mot 1990 tallet. Tallene har holdt seg stabil seg over de siste årene, men man har ikke sett noen reduksjon i insidensen, til tross for at behandlingsmulighetene for LN har bedret seg betraktelig. (17, 18) Like fullt, det er mulig at denne tendensen reflekterer den økte overlevelsen hos SLE pasientene, som vil bli diskutert senere, og ikke en reell utflating. I dag er det er anslått at rundt 5 – 20 % av LN pasientene vil utvikle ESRD innen ti år fra diagnosetidspunktet. (19) Det er blitt identifisert flere demografiske, kliniske og histopatologiske risikofaktorer for dårlig nyreoverlevelse og utvikling av ESRD ved lupusnefritt. Man trodde tidligere at klasse III og IV LN hadde størst risiko for progresjon til ESRD, men disse funnene har vært inkonsistente. (10)

Terapieresistens, hypertensjon, nedsatt nyrefunksjon ved baseline, samt forsinket initiering av behandling kan se ut som de sterkeste indikatorene for utvikling av nyresvikt. Flere studier har også funnet en assosiasjon mellom nefrittresidiv og dårlig nyreoverlevelse. (13) Tidlig respons på induksjonsbehandling ser ut til å være den beste prognostiske indikatoren for god langtidsprognose ved lupusnefritt. (20, 21) Videre ble nylig rapportert fra en stor multisenter studie at den beste predikatoren for langtidsprognose ved lupusnefritt var mengde proteinuri etter tolv måneder. (22)

Utviklingen av ESRD er, hos mange pasienter, assosiert med av reduksjon av lupusaktivitet både klinisk, med tilbakegang av ekstrarenale manifestasjoner, og serologisk. Denne såkalte ”burnt out”-effekten ble først beskrevet av Fries et al, i 1974, og har senere blitt bekreftet i gjentatte studier. (23-25) Mekanismen bak fenomenet er i dag ikke kjent.

Etnisitet og ESRD: Det er uenighet om afrikansk etnisitet er en individuell risikofaktor for dårlige nyreoverlevelse eller om dette skyldes andre faktorer. Flere studier har indikert at pasienter av afrikansk etnisitet hyppigere utvikler ESRD. (26, 27) Andre studier har kun vist dette i univariate analyser, men når korrigert for medikamentetterlevelse, sosioøkonomisk status og tilgang til helsetjenester har denne signifikansen falt bort. (28) Genetiske faktorer spiller trolig også inn med hensyn til nyreoverlevelse og prognose, men det er i dag lite data på en genetisk assosiasjon mellom LN og ESRD.

Nyretransplantasjon: Ved utvikling av ESRD er behandlingsmulighetene hemodialyse, peritoneal dialyse eller nyretransplantasjon. Nyretransplantasjon er den foretrukne behandlingen, men det anbefales seks måneder dialyse for å indusere remisjon av lupusaktivitet før transplantasjon gjennomføres. Dessuten gir dette pasienter med relativ akutt nyresvikt tid til å gjenopprette nok nyrefunksjon slik at man eventuelt kan unngå transplantasjon. Med hensyn til hyppighet av tilbakefall av lupusnefritt i allograf hos nyretransplanterte, har det vært lite konsensus i fagmiljøet. Klinisk residiv ble nylig estimert til 2 – 11 % av pasientene, men det kan ser ut som subklinisk residiv er hyppigere. (29) Norby et al fant i en tverrsnittstudie residiv av lupusnefritt, i allograf, hos over 50 % av de transplanterte. Majoriteten av pasientene viste ingen kliniske tegn til residiv, og histologisk var de karakterisert som milde typer av LN, klasse I/II LN. (30) Tilbakefall i allograf ser ikke ut til å være en risikofaktor for grafavvisning, ei heller å påvirke pasientoverlevelse. (31)

|

Pasientoverlevelse og dødelighet:

Overlevelse systemisk lupus erythematosus: Den første delen av 1900 – tallet var SLE beskrevet som en progressive tilstand med dødelig utgang, fra tre måneder til ett år etter sykdomsdebut.(32) Det har dog vært en stor økning i overlevelse blant SLE pasienter de siste femti årene fra mindre enn 50 % til over 95 % overlevelse fem år etter diagnosetidspunkt.(26). Euro-lupus undersøkelsen fant en ti års overlevelseshastighet på 92% for SLE pasienter. (33) Denne studien inkluderte først og fremst kaukasiere, og flere studier har rapportert om store geoepidemiologiske forskjeller innen mortalitet og overlevelse. Det er således mulig at disse tallene kun er representative for kaukasiere.

Overlevelse lupus nefritt: Det kan se ut til at LN pasientene viser en tilsvarende tendens til økt overlevelse siden 70 – tallet. Bono et al fant bedret overlevelse blant pasienter diagnostisert med LN mellom 1976 og 1986 enn perioden 1963 – 1975, men senere års analyser viste ingen ytterligere forbedring av overlevelse. (34) Like funn ble rapportert i en nylig publisert engelsk kohort (35).

Dødelighet systemisk lupus erythematosus: Når overlevelseshastigheten er blitt så høy, kan det være vanskelig å tolke dataene, da forskjellene i overlevelse blir små. Standardisert mortalitetsrate (SMR), er en estimert relativ risiko for død som er brukt i flere studier de siste 10 årene. Bernatsky et al, viste at selv etter en 60 % reduksjon i dødelighet fra 1970 til 2000 tallet, var dødeligheten signifikant høyere blant SLE pasienter enn den generelle populasjonen, med risiko for død 2,4 ganger så høy. Mortalitetsratene var høyere enn den generelle befolkningen selv etter tjue års sykdomsvarighet. (36)

Dødelighet lupus nefritt: Det er gjennomført minst ti antall studier av relativ dødelighet ved LN. Disse er sammenfattet i Tabell 2 (se neste side). Ut i fra tabellen ser man at SMR for LN pasienter varierer fra 3,6 – 9, altså en gjennomgående økt risiko for død hos LN pasienter i forhold til både SLE pasienter uten LN og befolkningen. Dette reflekterer den potensielle alvorligheten av nyresykdom ved SLE. Dette gjenfinnes i Euro-lupus-undersøkelsen der man fant en signifikant lavere ti års overlevelseshastighet hos pasienter som presenterte med LN (88 % vs. 94 %, $p = 0,045$). (32) En norsk populasjonsbasert studie fra Oslo rapporterte at til tross for at LN

pasientene ikke har en redusert 10 års overlevelse i forhold til SLE pasienter generelt, stod de likevel for 63 % av den premature dødeligheten ved SLE. Det var særlig i de yngre aldersgruppene at mortalitetsraten var høy (37). Dette kan indikere at man trenger observasjonsstudier med oppfølging langt over ti år for å fange en reell høyere dødelighet hos LN pasienter.

Tabell 2. Relativ mortalitet ved LN rapportert i litteraturen frem til i dag

Forfatter/År	Lokalisasjon	Ant pas	Relativ mortalitet for lupus nefritt	Referansegruppe	Dødsårsak
Ward, 2000 (44)	USA	3431	Justert HR 1,28 (95 % CI 1,20 - 1,37) hos SLE pasienter med ESRD	Pasienter med ESRD av andre årsaker enn SLE og DM	Ikke spesifisert
Bernatsky et al, 2006 (36)	USA, Storbritannia, Canada	9547	SMR 2,4 (95 % CI 2,3 -2,5) hos alle SLE pasienter. SMR 7,9 (95 % CI 5,5 - 11,0) hos SLE pasienter med nyresykdom	Befolkning	Sirkulatoriske årsaker
Danila et al, 2009 (46)	USA	635	Justert HR 1,65 (95 % CI 1,03 - 2,66) hos SLE pasienter med nyreskade	SLE pasienter uten nyreskade	Ikke spesifisert
Al Arfaj et al, 2009 (41)	Saudi Arabia	624	Justert HR 16,1 (95 % CI 4,1 - 63) hos SLE pasienter med ESRD	SLE pasienter uten ESRD	Nyresvikt, infeksjon
Faurshou et al, 2010 (38)	Danmark	100	SMR 6,8 (95 % CI 4,9 - 9,4) for alle SLE pasienter, HR 38,9 (95 % CI 7,1 - 213) for SLE pasienter med ESRD	Befolkning; SLE pasienter uten LN, SLE pasienter uten ESRD	Sirkulatoriske årsaker
Hersh et al, 2010 (56)	USA	1055	SMR 2,5 (95 % CI 2,0 - 3,2), justert HR 2,1 (95 % CI 1,1 - 4,0) hos SLE pasienter med ESRD	Befolkning; SLE pasienter uten ESRD	Sirkulatoriske årsaker
Sule et al, 2011 (43)	USA	1513	Justert HR 1,7 (95 % CI 1,1 - 2,6) hos voksne SLE pasienter, justert HR 3,1 (95% CI 1,8 - 5,1) hos pediatrike SLE pasienter	Pasienter med ESRD av andre årsaker enn SLE	Kardiovaskulær sykdom
Yap et al, 2012 (42)	Hong Kong	230	SMR 5,9 hos pasienter med LN, SMR 26,1 hos SLE pasienter med ESRD	Befolkning	Infeksjon
Mok et al, 2013 (39)	Hong Kong	694	SMR 9,0 (95 % CI 6,7 - 11,9) hos LN pasienter., SMR 63,1 (95% CI 33,6 - 108) hos SLE pasienter med ESRD	Befolkning	Infeksjon
Kono et al, 2014 (62)	Japan	186	SMR 3,59 (95 % CI 2,02 – 5,81) hos LN pasienter	Befolkning	Infeksjon

*CI = Konfidensiell intervall

** DM = Diabetes mellitus

Det er derimot få mortalitetsstudier som har sett på relativ mortalitet ved LN med oppfølging over ti år. En dansk kohortstudie fulgte 100 LN pasienter i femten år fra biopsitidspunktet. De fant at alder- og kjønnsjustert risiko for å dø var 6,8 ganger så høy hos LN pasienter som den generelle populasjonen, 4 - 5 ganger så høy sammenlignet med SLE. (38) Noe høyere resultater ble funnet hos kinesiske LN pasienter som ble fulgt opp over seksten år. Risiko for å dø ble estimert til 9,0 ganger så høy sammenlignet med den generelle befolkningen. Videre fant man en skyhøy

SMR på 63,2 hos de 3 % av pasientene som utviklet ESRD. Som den eneste forskningsgruppen ble forventet levealder undersøkt hos LN pasienter spesifikt. Man fant at kinesiske LN pasientene har, i forhold til befolkningen, en redusert forventet levealder på femten år, med et tap av ytterligere nesten tre år i forhold til SLE pasienter. (39)

Risikofaktorer for død: I gjentatte studier er det vist at ESRD hos LN pasienter gir høyere dødelighet (25, 39-41). En kinesisk studie fant lignende resultater som Mok et al, med 26 ganger så høy risiko for død hos pasienter som utvikler ESRD sammenliknet med andre LN pasienter, selv med full tilgang til dialyse. (42) Pasienter som mottar hemodialyse for ESRD sekundært til LN, ser ut til å ha høyere risiko for død i forhold til pasienter med ESRD av andre årsaker. (43, 44) Enda er dette svært usikkert, da tidligere studier har demonstrert lik både overlevelse mellom disse to pasientgruppene. (24, 45) Videre ser det ut til at nyreskade er en uavhengig risikofaktor for død (46). Man kan tenke seg at nyreskade og ESRD er et uttrykk for høyere sykdomsaktivitet og organskade, og at det ikke er kun nyreskaden i seg selv som gir den økte risikoen for død. Noen studier har også indikert at proliferative former for LN har økt risiko for død, (38, 39, 42), mens andre studier har ikke observert signifikant forskjell mellom histologisk klasse og overlevelse. (34)

Hyppigste dødsårsaker ved lupus nefritt: I dag dør LN pasienter sjeldnere av nyresvikt enn for tjue år siden. (5) Dette skyldes nyreerstattende behandling og bedret langtidsoverlevelse. De hyppigste dødsårsakene er i dag heller knyttet til langtidseffekter av sykdomsaktivitet og behandling. Infeksjoner representerer nå den hyppigste dødsårsaken hos både voksne og pediatriske LN pasienter og skyldes sannsynligvis immunosuppressiv behandling. (15) Ellers er det i dag stor enighet om SLE pasienter har signifikant økt risiko for prematur aterosklerose eller kardiovaskulær hendelse. Patogenesen bak økt aterosklerose hos SLE pasienter er ikke fullstendig forstått, men er mulig en interaksjon av multiple faktorer som inflammasjon, medikamentpåvirkning, antifosfolipid antistoff og sykdomsaktivitet. Videre er hyppigheten av tradisjonelle risikofaktorer som røyk, diabetes mellitus, overvekt og hypertensjon høyere hos SLE pasienter. (47, 48) Bernatsky har vist at SLE pasienten har nesten to ganger så høy risiko for å dø av hjertesykdom eller slag som normalbefolkningen. (36) Det ser dog ut som LN pasienter har en ytterligere økt

risiko for kardiovaskulære hendelser sammenlignet med SLE pasienter generelt. Faurshou et al fant en 7 ganger så høy forekomst av ischemisk hjertesykdom hos LN pasienter enn i bakgrunnspopulasjonen. Spesielt høy var risikoen for de yngre pasientene. (50) Det er kjent at ESRD pasienter generelt har en økt kardiovaskulær dødelighet, opptil 10 til 20 ganger så høy som den generelle befolkningen. (49) Majoriteten av kardiovaskulære hendelser i den danske studien var dog ikke pasienter med LN-assosiert ESRD, men LN pasienter generelt. (50) Man kan tenke seg at det en kombinert effekt av SLE, kronisk nyresvikt og bruk av glukokortikosteroider som sammen gir den forhøyede kardiovaskulære risikoen hos LN pasienter. Det er dessuten evidens for at SLE pasienter har noe økt risiko for å utvikle kreft i forhold til normalbefolkningen, og da spesielt av type hematologisk eller respiratorisk cancer. (51) Non-Hodgkins lymfom dominerer blant de hematologiske krefttypene. Det er omdiskutert i hvilken grad lupusaktivitet og medikamenttoksisitet bidra til denne risikoøkningen. Cyclofosfamid har et kjent karsinogent potensiale. Derimot kjenner man ikke til eventuell karsinogen effekt ved alternativ immunmodulerende eller – suppressive medikamenter som Mycophenolat mofetil og Rituximab. Det er ikke funnet forskning på hvorvidt LN pasienter har økt risiko for utvikling av malignitet. Andre hyppige dødsårsaker er trombose og aktiv SLE. (5)

|

Diskusjon:

Det er mange utfordringer knyttet til fortolkningen av prognostiske studier ved SLE. Jeg vil her trekke frem og diskutere noen av disse utfordringene.

A. *Diagnose:*

SLE er en sykdom uten klart definerte diagnostiske kriterier, og milde former for sykdom kan derfor bli oversett. Sykdommen er sjelden, og det kan derfor være vanskelig å samle store nok SLE populasjoner å sammenligne. Dessuten er SLE er særdeles heterogen sykdom, og så ledes har det blitt postulert at SLE ikke er en enkelt sykdom, men et syndrom. (52)

B. *Pasientpopulasjon:*

Denne artikkelens problemstilling lar seg best besvare av en kohortstudie. Man ønsker gjerne at kohortstudier er populasjonsbaserte for å unngå utvalgsskjevhet, altså at de syke som deltar ikke er representative for alle med sykdommen. I alle studiene nevnt her, med unntak av Lerang et al, er SLE pasientene innhentet fra kun én kilde. Generelt er dataene fra akademiske sentere. Pasientpopulasjonen er altså selektert og ikke populasjonsbasert, og det er stor sannsynlighet for at mildere kasus ikke er inkludert. Det kan derfor være vanskelig å få et nøyaktig estimat for prevalens av LN, særlig siden det også ser ut til å være store geoepidemiologiske forskjeller i forekomst av lupusnefritt. Prevalens vil derfor kunne reflektere studiens populasjonssammensetning og må tolkes i lys av dette. Videre varierer diagnostiske kriteriene både for SLE og LN mellom ulike studier. Dette gjelder også for remisjon og residiv av lupusnefritt, hvor bruk av forskjellige remisjons- og residivkriterier i de ulike studiene gjør sammenligning vanskelig. Studier som er selekterte, og ikke populasjonsbaserte, vil dessuten kunne overestimere hendelser som er knyttet til økt sykdomsaktivitet, som residiv, utvikling av nyresvikt og død. Generelt har SLE nå en lav dødelighet de første årene etter diagnose, og det er derfor lite sannsynlig at pasienter ikke er blitt fanget opp før de dør. Likevel er det en mulig feilkilde som kan gjøre at man kan underestimere alvorlighetsgrad av sykdom og dødelighet hos pasientene i studiene.

C. *Etnisitet:*

Man vet at pasienter med en ikke-europeisk bakgrunn har økt prevalens av LN. De har mer terapiresistens, de får hyppigere residiv, utvikler mer ESRD og har høyere dødelighet, men det er usikkerhet rundt om etnisitet er en individuell risikofaktor. For det første er selve konseptene som er brukt i diskusjonen, etnisitet og rase, vanskelig. Her tolkes etnisitet som å inkludere også miljømessige og kulturelle påvirkninger, men rase relateres kun til en genetisk herkomst. Det debatteres altså om det er en genetisk komponent som gir en økt mottagelighet for sykdom, eller det det miljømessige påvirkninger, som f eks sosioøkonomisk status og medikamentetterlevelse, som gir en dårligere prognose. Mest sannsynlig er det begge, men dette vet man ennå ikke, da man nå ikke har nok evidens for en genetisk predisposisjon for LN. Dessuten er miljømessige eksponeringer svært vanskelig å måle. For eksempel bruker man i litteraturen i dag først og fremst kun utdanningslengde som mål på sosioøkonomisk status. Det er mulig at man ved å kun bruke en eneste faktor for måle en slik kompleks sosial eksponering åpner for såkalt residual konfundering. Residual konfundering betyr at selv om man har tatt høyde for alternative faktorer, er det andre ukjente faktorer som ligger bak. Det bør altså inkluderes flere faktorer for å gjenspeile faktisk sosial og atferdsmessige eksponering hos LN pasienter.

D. *Histologi:*

Flere studier som undersøker LN inkluderer kun biopsiverifisert LN, og ikke alle pasienter med klinisk lupus nefritt. Nyrebiopsi ble, særlig tidligere, ikke utført hos alle pasienter, kun hos de ved klar behandlingsmessig indikasjon. Selv om biopsi er gullstandarden for diagnostikk, risikerer man ved å kun inkludere biopsiverifisert LN å miste tilfeller av relativt benign klinisk nefritt med mulig bedre prognostiske utsikter og høyere overlevelse. Det ble dog, i en studie av Mok et al, undersøkt dødelighet spesielt for pasienter hvor det ikke ble utført nyrebiopsi. Man fant en lignende risiko for død hos disse pasientene sammenlignet med pasienter med biopsiverifisert LN, respektiv 9,2 vs. 9.0 %. (39) Likevel, dette utelukker ikke at man ved å kun inkludere biopsiverifisert LN, kan risikere å overestimere dataene både med hensyn til sykdomsutvikling og død. Videre er ofte LN klassifisert, i ulike studier, etter eldre WHO-kriteriene og ikke de nye ISN/RSP kriteriene. Disse beskriver kun glomerulær patologi, og ikke ekstraglomerulære vaskulære lesjoner eller tubelointerstinale

forandringer. Disse forandringene har vist å korrelere med sykdomsaktivitet og har en innvirkning på prognosen. (53) Det er mulig at dette kan være med på å forklare hvorfor funnene rundt økt risiko for ESRD utvikling, ved klasse III og IV glomerulonefritt, er sprikende. På en annen side, kan klinisk funn av nyreaffeksjon alene underestimere insidensen av faktisk lupusnefritt, da man ikke inkluderer stille LN.

E. *Overlevelse*

Overlevelsen hos LN pasienter har forbedret seg betraktelig, men utfallet er fremdeles for alt for mange LN pasienter alvorlig. Utflatingen av overlevelsesraten hos LN pasienter de siste ti årene kan skyldes økt forekomst av LN, men det er også mulig at man nå har maksimert effekten av tradisjonelle medikamentelle regimer. Man ser også at forekomsten av ESRD har holdt seg stabil i samme tidspunkt, og det er mulig disse gjenspeiler hverandre, da nyreskade og ESRD synes å være viktige risikofaktorer for død. I litteraturen etterlyses det nye biologiske medisiner som raskere kan redusere inflammasjon. Dette da tidlig kontroll over inflammasjon synes å være viktig for å forhindre kumulativ nyreskade og progresjon til ESRD. Dette passer med funn som indikerer at tidlig respons på behandling gir best prognostiske utsikter hos LN pasienter. Likevel, når man ser på misforholdet mellom kliniske funn og faktiske histologiske forandringer, for eksempel når det kommer til remisjon og residiv av LN, er det tydelig at vi har for dårlige kliniske verktøy til å vurdere kronisk lavgradig aktivitet av LN. Det er mulig at denne lavgradige LN aktiviteten har påvirkning på prognosen ved LN, og dette bør undersøkes nærmere i fremtiden.

F. *Dødelighet:*

Dødelighet blir ofte rapportert som overlevelsesrater eller som relativ dødelighet, for eksempel i form av SMR. Når man regner ut SMR deler man antall observerte dødsfall i studiepopulasjonen på antall forventet dødsfall i befolkningen. Man vet at det er etniske og regionale variasjoner i forekomst og prognose ved LN, men er det også i forventede dødsfall i befolkningen. SMR blir derfor et mer nøyaktig mål på dødelighet enn overlevelsesrater. Derimot vil ikke SMR kunne korrigere for geoepidemiologiske forskjeller ved SLE, men det vil man heller ikke kunne ved overlevelsesrater. Som diskutert i tekst, trenger man lang oppfølgingstid for å

undersøke dødelighet ved SLE og LN. Man fant dog kun fire studier som har sett på relativ dødelighet med oppfølgingstid over 10 år. (38-39, 42, 63). Disse studiene har forholdsvis små studiepopulasjoner. Mellom de ulike studiene er det dessuten forskjeller i tidspunkt for oppfølgingsstart, som varierer fra diagnosetidspunkt til biopsitidspunkt. Dette gjør at oppfølgingstiden blir vanskelig å sammenligne, og det svekker den samlede styrken av materialet som finnes i litteraturen til nå. Videre bør det nevnes at man generelt fant høyere mortalitetsestimater for LN pasienter i de kinesiske studiene i forhold til de andre studier som er gjort innenfor emnet. Dette kan enten forklares av en mulig sykere studiepopulasjonen, nevnte geoepidemiologiske forskjeller eller en annen bakenforliggende årsak som enda ikke er kartlagt. Patel et al. funn av 19 ganger så høy prevalens av LN hos kinesiske SLE-pasienter i Storbritannia i forhold til kauasiere kan tilsi at de høye tallene skyldes geoepidemiologiske forskjeller, men studiepopulasjonen av kinesiske pasienter var små. (54) Imidlertid har andre studier også indikert at kinesiske SLE pasienter har økt grad av nyreaffeksjon og nyreskade. (55).

G. Risikofaktorer:

På tross av økt hyppighet av hjerte kar sykdom hos SLE pasienter, oppgir ingen av mortalitetsstudiene eventuelle aterogene risikofaktorer hos LN pasientene, som blant annet røyk, overvekt, hypertensjon, diabetes mellitus type 2 eller andre komorbiditeter. Røyk har en kjent skadelig effekt på nyrene, spesielt hos lupus pasienter. (57) Ytterligere gir røyk redusert effekt av hydroksyklorokin, et immunmodulerende medikament som har vist å gi færre lupusnefrittresidiv og redusert nyreskade (4). Røyk kan derfor være en mulig konfunderende faktor, både når det kommer til sykdomsutvikling og dødelighet, og bør korrigeres for i multivariate analyser.

Konklusjon:

Lupusnefritt er en belastende manifestasjon av SLE, assosiert med økt morbiditet og mortalitet. Selv om overlevelsen har bedret seg betraktelig de siste 30 årene, ser det ut til at LN pasienter fremdeles har en redusert forventet levealder og høyere dødelighet sammenlignet både med SLE pasienter uten LN og den generelle befolkningen.

Spesielt virker nyreskade og utvikling av ESRD å være risikofaktorer for død. Tidlig intervensjon og behandling er viktig for å hindre progresjon og kumulativ skade. For å forstå mer om prognosen ved LN etterlyses flere populasjonsbaserte studier, da studiene som finnes i dag først og fremst er på selekterte pasientgrupper. Da 10 års overlevelse i dag er høy, bør en eventuell studie ha lang oppfølgingstid for å fange en reel økt dødelighet, samt undersøke effekter av nikotin, medikamentetterlevelse og komorbiditeter. Vi mangler også kunnskap om hvordan kronisk lavgradig LN aktivitet påvirker prognose.

Litteraturliste:

1. Daleboudt GM, Berger SP, Broadbent E, Kaptein AA. Health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus and proliferative lupus nephritis. *Psychol Health Med*. 2011;16(4):393-404.
2. Lerang K, Gilboe I, Garen T, Thelle D, Gran J. High incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in Norway. *Lupus*. 2012;21(12):1362-9.
3. Pons-Estel GJ, Alarcon GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39(4):257-68.
4. Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *The Lancet*. 384(9957):1878-88.
5. R C, MA. K, GRV H. The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus*. 2009;18(18):869 - 74.
6. Jacobsen S, Petersen J, Ullmann S, Junker P, Voss A, Rasmussen JM, et al. A Multicentre Study of 513 Danish Patients with Systemic Lupus Erythematosus. I. Disease Manifestations and Analyses of Clinical Subsets. *Clinical Rheumatology*. 1998(17):468 - 77.
7. Hoffman IE, Lauwerys BR, De Keyser F, Huizinga TW, Isenberg D, Cebecauer L, et al. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: different clinical and serological pattern than adult-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(3):412-5.
8. Molina JF, Drenkard C, Molina J, Cardiel MH, Oribe O, Anaya JM, et al. Systemic Lupus Erythematosus in Males. A Study of 217 Latin American patients. *Medicine* 1996(75):124-30.
9. Andrade RM, Alarcon GS, Fernandez M, Apte M, Vila LM, Reveille JD, et al. Accelerated damage accrual among men with systemic lupus erythematosus: XLIV. Results from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum*. 2007;56(2):622-30.
10. Moss KE, Ioannou Y, Sultan SM, Haq I, Isenberg DA. Outcome of a cohort of 300 patients with systemic lupus erythematosus attending a dedicated clinic for over two decades. *Annals of the rheumatic diseases*. 2001(61):409-13.
11. Fernandes das Neves M, Irlapati RV, Isenberg D. Assessment of long-term remission in lupus nephritis patients: a retrospective analysis over 30 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(8):1403-7.
12. Malvar A, Pirruccio P, Alberton V, Lococo B, Recalde C, Fazini B, et al. Histologic versus clinical remission in proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015.
13. Hill GS, Delahouse M, Dominique N, Remy P, Mignon F, Mery J-P, et al. Predictive power of the second renal biopsy in lupus nephritis: Significance of macrophages. *Kidney Int*. 2001;59:304-16.
14. Hill GS, Delahouse M, Dominique N, Thervet E, Vrtovsni F, Remy P, et al. Outcome of renal relapse in lupus nephritis: Role of reversal of renal fibrosis and response of inflammation to therapy. *Kidney Int*. 2002;61:2176-86.
15. Borchers AT, Leibushor N, Naguwa SM, Cheema GS, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Lupus nephritis: A critical review. *Autoimmunity Reviews*. 2012;12(2):174-94.
16. Mok CC, Ho CTK, Chan KW, Lau CS, Wong RWS. Outcome and prognostic indicators of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with sequential oral cyclophosphamide and azathioprine. *Arthritis & rheumatism*. 2002;46(4):1003-13.

17. Ward MM. Changes in incidence of End-stage Renal disease due to Lupus Nephritis, 1982 - 1995. *Arch Intern Med* 2000(160):3136-40.
18. Ward MM. Changes in the incidence of endstage renal disease due to lupus nephritis in the United States, 1996-2004. *J Rheumatol.* 2009;36(1):63-7.
19. Houssiau FA, Ginzler EM. Current treatment of lupus nephritis. *Lupus.* 2008(17):426-30.
20. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani G, de Ramon Garrido E, Danieli M, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term followup of patients in the Euro-Lupus Nephritis trial. *Arthritis & rheumatism.* 2004;50(12):3934-40.
21. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):61-4.
22. Dall'Era M, Cisternas MG, Smilek DE, Straub L, Houssiau FA, Cervera R, et al. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus Nephritis cohort. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(5):1305-13.
23. Fries J, Powers R, Kempson R. Late-stage lupus nephropathy. *J Rheumatol.* 1974(1):166-75.
24. Cheigh JS, Stenzel KH. End-stage renal disease in systemic lupus erythematosus. *American journal of kidney diseases.* 1993;21(1):2-8.
25. Mojcik C, Klippel J. End-stage renal disease and systemic lupus erythematosus. *American Journal of Medicine.* 1996;101(1):100.
26. Borchers AT, Naguwa SM, Shoenfeld Y, Gershwin ME. The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews.* 2010;9(5):A277-A87.
27. Adler M, Chambers S, Edwards C, Neild G, Isenberg D. An assessment of renal failure in an SLE cohort with special reference to ethnicity, over a 25-year period. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(9):1144-7.
28. Ntatsaki E, Isenberg D. Risk factors for renal disease in systemic lupus erythematosus and their clinical implications. *Expert Review of Clinical Immunology.* 2015;11(7):837-48.
29. Lionaki S, Skalioti C, Boletis JN. Kidney transplantation in patients with systemic lupus erythematosus. *World J Transplant.* 2014;4(3):176-82.
30. Norby GE, Strøm EH, Midtvedt K, Hartmann A, Gilboe I-M, Leivestad T, et al. Recurrent lupus nephritis after kidney transplantation: a surveillance biopsy study. *Annals of the rheumatic diseases.* 2010;69(8):1484-7.
31. Burgos PI, Perkins EL, Pons-Estel GJ, Kendrick SA, Liu JM, Kendrick WT, et al. Risk factors and impact of recurrent lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus undergoing renal transplantation: data from a single US institution. *Arthritis Rheum.* 2009;60(9):2757-66.
32. Rose E, Pillsbury D. Acute disseminated lupus erythematosus. *Arch Dermatol Syph.* 1932;25:854-75.
33. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine.* 2003;82(5):299-308.
34. Bono L, Cameron JS, Hicks J. The very long-term prognosis and complication of lupus nephritis and its treatment. *Oxford Journal of Medicine.* 1999(99):211-8.

35. Croca SC, Rodrigues T, Isenberg DA. Assessment of a lupus nephritis cohort over a 30-year period. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(8):1424-30.
36. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2550-7.
37. Lerang K, Gilboe IM, Steinar Thelle D, Gran JT. Mortality and years of potential life loss in systemic lupus erythematosus: a population-based cohort study. *Lupus*. 2014;23(14):1546-52.
38. Faurschou M, Dreyer L, Kamper AL, Starklint H, Jacobsen S. Long-term mortality and renal outcome in a cohort of 100 patients with lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(6):873-80.
39. Mok CC, Kwok RCL, Yip PSF. Effect of renal disease on the standardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & rheumatism*. 2013;65(8):2154-60.
40. Hersh AO, Trupin L, Yazdany J, Panopalis P, Julian L, Katz P, et al. Childhood-onset disease as a predictor of mortality in an adult cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(8):1152-9.
41. Al Arfaj AS, Khalil N, Al Saleh S. Lupus nephritis among 624 cases of systemic lupus erythematosus in Riyadh, Saudi Arabia. *Rheumatol Int*. 2009;29(9):1057-67.
42. Yap DYH, Tang CSO, Ma MKM, Lam MF, Chan TM. Survival analysis and causes of mortality in patients with lupus nephritis. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 2012;27(8):3248-54.
43. Sule S, Fivush B, Neu A, Furth S. Increased risk of death in pediatric and adult patients with ESRD secondary to lupus. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(1):93-8.
44. Ward MM. Cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality among women with end-stage renal disease attributable to lupus nephritis. *American journal of kidney diseases*. 2000;36(3):516-25.
45. Moroni G, Tantardini F, Ponticelli C. Renal replacement therapy in lupus nephritis. *JN Journal of Nephrology*. 2003;16(6):787-91.
46. Danila MI, Pons-Estel GJ, Zhang J, Vila LM, Reveille JD, Alarcon GS. Renal damage is the most important predictor of mortality within the damage index: data from LUMINA LXIV, a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(5):542-5.
47. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Ibanez D, Steiner G. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3159-67.
48. Urowitz M, Ibanez D, Gladman DD. Atherosclerotic vascular events in a single large lupus cohort: prevalence and risk factors. *J Rheumatol*. 2007;34:70-4.
49. Foley R, Parfrey P, Sarnak M. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(12 Suppl):S16-23.
50. Faurschou M, Mellekjaer L, Starklint H, Kamper AL, Tarp U, Voss A, et al. High risk of ischemic heart disease in patients with lupus nephritis. *J Rheumatol*. 2011;38(11):2400-5.
51. Cao L, Tong H, Xu G, Liu P, Meng H, Wang J, et al. Systemic lupus erythematosus and malignancy risk: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122964.
52. Agmon-Levin N, Mosca M, Petri M, Shoenfeld Y. Systemic lupus erythematosus one disease or many? *Autoimmun Rev*. 2012;11(8):593-5.
53. Wu LH, Yu F, Tan Y, Qu Z, Chen MH, Wang SX, et al. Inclusion of renal vascular lesions in the 2003 ISN/RPS system for classifying lupus nephritis improves renal outcome predictions. *Kidney Int*. 2013;83(4):715-23.

54. Patel M, Clarke AM, Bruce IN, Symmons DP. The prevalence and incidence of biopsy-proven lupus nephritis in the UK: Evidence of an ethnic gradient. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2963-9.
55. Wang F, Wang C, Tan C, Manivasagar M. Systemic lupus erythematosus in Malaysia: a study of 539 patients and comparison of prevalence and disease expression in different racial and gender groups. *Lupus.* 1997(6):248-53.
56. Hersh AO, Trupin L, Yazdany J, Panopalis P, Julian L, Katz P, et al. Childhood-onset disease as a predictor of mortality in an adult cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(8):1152-9.
57. Ward MM, Studenski S. Clinical Prognostic Factors in Lupus Nephritis. The importance of hypertension and smoking. *Arch Intern Med.* 1992;152:2082-8.
58. Zabaleta-Lanz M, Vargas-Anenas R, Tapanes F, Daboin I, Atahualpa Pinto J, Bianco N. Silent nephritis in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2003;12(1):26-30.
59. Wakasugi D, Gono T, Kawaguchi Y, Hara M, Koseki Y, Katsumata Y, et al. Frequency of class III and IV nephritis in systemic lupus erythematosus without clinical renal involvement: an analysis of predictive measures. *J Rheumatol.* 2012;39(1):79-85.
60. Petri M. Systemic lupus erythematosus. I: Imboden J, Hellman DB, Stone JH, red. *Current rheumatology, diagnosis and treatment.* 1. utg. New York: Lange/McGraw-Hill, 2004: 171 – 8.
61. Cortes-Hernandez J, Ordi-Ros J, Labrador M et al. Predictors of poor renal outcome in patients with lupus nephritis treated with combined pulses of cyclophosphamide and methylprednisolone. *Lupus* 2003; 12: 287 – 96
62. Kono M, Yasuda S, Kato M, Kanetsuka Y, Kurita T, Fujieda Y, et al. Long-term outcome in Japanese patients with lupus nephritis. *Lupus.* 2014(23):1124-32.
63. Weening JJ. The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus Revisited. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2004;15(2):241-50.
64. Norby GE, Lerang K, Holdaas H, Gran JT, Strøm EH, Draganov B, et al. [Lupus-nephritis--diagnosis and treatment]. *Tidsskrift for den norske legeforening.* 2010;130(11):1140-4.